



CHEMOBRAIN ITU NYATA

Chemobrain is Factual

Hilman Syarif

Bagian Keilmuan Keperawatan Gawat Darurat Fakultas Keperawatan Universitas Syiah Kuala Banda Aceh

Email: hilmansyarif@unsyiah.ac.id

ABSTRAK

Tulisan ini merupakan hasil telaah secara kritis beberapa artikel tentang *chemobrain* yang menitikberatkan pada insidensi, faktor etiologi, mekanisme, gejala, pengukuran, penatalaksanaan non-farmakologis, dan pertimbangan keperawatan. Sumber yang digunakan sebanyak 55, terdiri dari artikel dan buku yang terbit dalam kurun waktu terbit 1983 sampai 2019. Analisis dan sintesis berbagai sumber tersebut menghasilkan informasi yang relevan. Hasil menunjukkan insidensi *chemobrain* yang bervariasi pada berbagai referensi. Beberapa mekanisme telah diyakini memiliki kontribusi seperti efek neurotoksik langsung dari agen kemoterapi, kerentanan genetik, efek stres oksidatif, ketidakseimbangan sitokin, gangguan hormonal, dan stres psikologis. Masalah yang paling sering adalah ketidakmampuan untuk berkonsentrasi atau fokus, mudah lupa, ketidakmampuan *multitasking*, gangguan dalam menentukan kata, dan pemikiran yang tidak terorganisir. Penatalaksanaan non-farmakologis diantaranya rehabilitasi kognitif dan *exercise*. *The theory of unpleasant symptom* dapat memfasilitasi perawat memahami masalah ini. Kesimpulan, *chemobrain* adalah masalah nyata yang dialami oleh penyintas kanker payudara pascakemoterapi.

Kata kunci: *chemobrain*, kognitif, penyintas.

ABSTRACT

This article is the result of analysis critically some articles about chemobrain that emphasized on incidence, etiology, mechanism, symptoms, measurements, non-farmacologic interventions, and nursing consideration. The sources that is used as many as 50, consisting of articles and books that published during 1983-2019. Analysis and synthesis of various sources resulted relevant information. Results showing incidence of chemobrain varying on various reference. Several mechanism have been assumed have contribution, as the direct effects of chemotherapy agents, the susceptibility of genetic, oxidative stress, the disproportion of the cytokine, hormonal disorders, and psychological stress. A problem that reported most frequently are an inability to concentrate, loss of memory, an inability multitasking, communication disorders, and unorganized of idea. Some of non-farmacologic intervention are cognitive rehabilitation and exercise. The theory of unpleasant symptoms able to facilitate the nurses to understand about this problem. A conclusion, chemobrain is a factual problem that is experienced by post-chemotherapy breast cancer survivors.

Keyword: *chemobrain*, cognitive, survivors.

PENDAHULUAN

Sejumlah 15%-39% dari penyintas kanker memiliki pengalaman gangguan kognitif dalam beberapa bulan sampai beberapa tahun setelah mendapatkan kemoterapi (Janelins et al., 2011; Oh, 2016). Ahles, Root & Ryan (2012) menyebutkan sekitar 17%-75% wanita mengalami penurunan fungsi kognitif dari enam bulan sampai 20 tahun setelah terpapar kemoterapi. Sekitar 20% subjek penelitian tersebut telah dikonfirmasi mengalami penurunan kemampuan kognitif melalui pemeriksaan objektif (Oh, 2016). Sebagian besar penelitian tersebut adalah potong lintang.

Beberapa penelitian longitudinal melaporkan insiden gangguan kognitif pascakemoterapi sekitar 15%-25% (Ahles, Schagen, & Vardy, 2010). Persentase tertinggi dituliskan Wefel, Lenzi & Theriault (2004), yaitu 61%.

Keluhan yang paling sering adalah gangguan fungsi memori dan eksekutif. Penelitian Cheung *et al.* (2012) di Singapura menunjukkan responden pada kelompok yang mendapatkan kemoterapi memiliki fungsi memori yang lebih rendah daripada kelompok yang tanpa kemoterapi. Mihuta, Green, Man & Shum (2016) juga melakukan publikasi penelitiannya bahwa penyintas kanker payudara

yang mendapat kemoterapi memiliki penampilan fungsi eksekutif yang lebih buruk dibandingkan kelompok yang tidak mendapat kemoterapi dengan skor 56,9 (17,6) versus 48,1 (11,2).

Insidensi dan keparahan gangguan fungsi kognitif pascakemoterapi sangat bervariasi. Variasi yang besar pada berbagai studi terjadi karena fungsi kognitif yang diukur sangat tergantung dengan populasi pasien, instrumen yang digunakan, kriteria yang dimaknai sebagai perubahan, dan aspek lain dari metode penelitian (Ahles, Root, & Ryan, 2012). Seperti penelitian Andryszak, Wiłkość, Żurawski & Izdebski (2018) yang menunjukkan 19% responden penelitiannya mengalami penurunan kognitif setelah mendapatkan kemoterapi, khususnya memori yang tertunda. Penelitian tersebut dilakukan pada responden yang hanya mendapatkan empat siklus kemoterapi.

Akan tetapi, banyak penyintas kanker payudara dan keluarga yang tidak menyadari adanya gangguan ini. Jika hal ini terlambat disadari, maka upaya untuk mengatasinya juga akan menjadi lebih lambat. Hasil ini senada dengan penelitian Selamat et al. (2014), responden penelitiannya juga tidak menyadari bahwa terjadi penurunan fungsi kognitif setelah pemberian kemoterapi, tetapi hal tersebut dapat dibuktikan dengan pemeriksaan khusus fungsi kognitif. Oleh karena itu, publikasi ini akan memberikan telaah tentang adanya gangguan fungsi kognitif pascakemoterapi pada penyintas kanker payudara.

METODE

Publikasi ini merupakan review literatur. Sebanyak 55 sumber yang terdiri dari artikel dan buku yang diterbitkan tahun 1983 sampai 2015. Analisis dan sistesis dilakukan untuk menemukan informasi penting tentang *chemobrain*. Informasi tentang *chemobrain* yang dipublikasikan meliputi insiden, faktor etiologi, gejala, pengukuran, penatalaksanaan non-farmakologis, dan teori keperawatan yang berhubungan dengan *chemobrain*. Selanjutnya dilakukan *editing* agar penulisan sesuai kaidah ilmiah dan mudah dipahami pembaca.

HASIL

Prevalensi *Chemobrain*

Chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI) atau *chemobrain* merupakan fenomena kekacauan mental serta gangguan kognitif yang umumnya terjadi pada penyintas kanker setelah maupun saat menjalani kemoterapi. Kondisi tersebut meliputi gejala yang luas seperti kehilangan memori jangka pendek, kesulitan berpikir dan berkonsentrasi, gangguan *multitasking*, gangguan dalam menggunakan kata, berpikir lambat, serta pemikiran yang tidak terorganisir (Aluise et al., 2010; Argyriou et al., 2011; Biglia et al., 2012). Gejala tersebut sesuai dengan riset Lai et al., (2009) yang melaporkan sebanyak 63% penyintas kanker bermasalah dengan konsentrasi dan perhatian, 50% bermasalah dengan memori, serta 38% bermasalah dengan *abstract reasoning*.

Prevalensi terjadinya *chemobrain* atau gangguan kognitif pada penyintas kanker pada saat pengobatan yaitu sebanyak 75% (Ahles, Root, & Ryan, 2012; Janelsins et al., 2011). Sebagian besar penelitian tentang *chemobrain* dilakukan pada penyintas kanker payudara. Sekitar 16%-75% penyintas kanker payudara mengalami gangguan kognitif selama pengobatan (Janelsins et al., 2011). Selain itu, meta analisis pada 17 riset dan 807 penyintas kanker payudara dengan kemoterapi dosis standar minimal enam bulan menunjukkan adanya gangguan kognitif berupa keterbatasan verbal maupun kemampuan visuospasial yang umumnya dengan tingkat keparahan rendah (Jim et al., 2012).

Sementara itu, riset di Indonesia juga melaporkan bahwa 25,6% penyintas kanker payudara pascakemoterapi mengalami gangguan fungsi *verbal learning* dan memori yang diukur menggunakan kuesioner *Hopkins Verbal Learning Test* (HVLT) versi Indonesia (Syarif et al., 2019). Penelitian serupa juga dilakukan dan menyatakan bahwa 86,6% penyintas kanker payudara pascakemoterapi mengalami gangguan fungsi eksekutif yang diukur menggunakan kuesioner *Trail Making Test* (TMT) bagian B (Syarif et al., 2019).

Etiologi dan Mekanisme Chemobrain

Mekanisme *chemobrain* masih belum dapat dijelaskan secara tuntas, tetapi beberapa mekanisme telah diyakini berkontribusi, diantaranya efek neurotoksik langsung dari kemoterapi (inhibisi neurogenesis pada hipokampus), kerentanan genetik (*Apolipoprotein E4* atau *APOE4*; *Catechol-O-Methyltransferase* atau *COMT*), efek stres oksidatif, gangguan sitokin, gangguan hormonal, dan stres psikologis (Gaman, Uzoni, Popa-Wagner, Andrei, & Petcu, 2016).

Efek Neurotoksik. Riset pada binatang mengarahkan bahwa obat-obat kemoterapi seperti *Carmustine*, *Cisplatin*, dan *Citarabine* dapat menjadi lebih toksik pada *white matter progenitor cells* dan *hippocampal stem cells* daripada sel kankernya (Seigers & Fardell, 2011). Hal tersebut terjadi karena proses kemoterapi dapat memicu inflamasi sistemik yang dapat melewati sawar darah otak dan selanjutnya mengganggu susunan saraf pusat (Ganz et al., 2013). Inflamasi dapat terjadi karena obat-obatan kemoterapi dalam jumlah signifikan (anti neoplasma) dapat mengakibatkan stres oksidatif pada jaringan maligna sama seperti di otak dan organ serta sistem lainnya (Gaman et al., 2016).

Kerentanan Genetik. Variasi dari gen dengan kode *ApoE4* dan *COMT* berhubungan dengan penurunan kognitif terkait usia pada populasi umum (Harris & Deary, 2011). Pada *chemobrain*, stres oksidatif ditunjukkan sebagai salah satu faktor etiopatologikal yang paling sering menyebabkan perubahan neurobiologikal yang signifikan. Lebih khususnya, gangguan kognitif pada keadaan ini secara langsung dipicu oleh *reactive oxygen species (ROS)* yang diproduksi selama pemberian kemoterapi (Gaman et al., 2016). Butterfield melaporkan bahwa *Doxorubicin*, satu dari antikanker yang paling umum, dapat menghasilkan radikal bebas superoksida pada plasma yang kemudian mengoksidasi apolipoprotein A1 (*ApoA1*). *ApoA1* selanjutnya meningkatkan sintesis dari *tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)* yang akan bekerja pada reseptornya yang berlokasi di *blood brain-barriers (BBB)* yaitu p55 dan p57,

serta berikutnya mencapai parenkim yang akan menimbulkan apoptosis dan kematian jaringan saraf (Butterfield, 2014).

Ketidakeimbangan Sitokin. Penelitian Cheung, Lim, Ho, & Chan pada tahun 2013 mempublikasikan tulisannya dalam bentuk *systematic review* yang bertujuan mengevaluasi bukti terkini tentang hubungan kemoterapi, induksi sitokin, dan gangguan kognitif pada pasien kanker. Hasil menunjukkan terdapat tingginya heterogenitas metodologi pada riset-riset yang di-review, yaitu berbeda pada populasi kanker, karakteristik subjek, penentuan nilai kognitif, jenis sitokin yang diuji, dan metode pengukuran yang digunakan. Korelasi lemah ke sedang ditemukan antara interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, level TNF- α dan tingkat perbedaan gangguan kognitif. Perbedaan jenis kemoterapi dapat menyebabkan gejala dan keparahan gangguan kognitif yang bervariasi akibat sitokin. Keselarasan antara onset induksi sitokin dan kejadian gangguan kognitif belum dapat dijelaskan dengan tuntas. Beberapa faktor perancu diidentifikasi mengganggu ekspresi level sitokin, misalnya jenis kanker, usia, jenis kelamin, genetik dan karakteristik psikososial seperti kecemasan, depresi dan kelelahan.

Faktor Hormonal. Kemoterapi dapat mengakibatkan gangguan *deoxyribonucleic acid (DNA)* dan pemendekan telomer, keduanya berimplikasi pada degenerasi saraf dan perkembangan penyakit neurodegeneratif dengan komponen kognitif (Ahles & Saykin, 2007). Telomer menjadi berkurang dengan pembelahan sel, dan panjang telomer berhubungan dengan penyakit akibat usia dan mortalitas pada lanjut usia termasuk penurunan hormonal (Lee, Im, Kim, Lee, & Shim, 2005). Kemoterapi dapat menurunkan level estrogen dan progesteron (Ahles & Saykin, 2007).

Stres Psikologis. Stres psikologis dan emosional dapat mengganggu aksis adrenal pituitari hipotalamus dan sistem saraf simpatik, yang kemudian dapat mengganggu sistem imun (Irwin & Cole, 2011). Distres emosional khususnya depresi yang persisten dan berkepanjangan dapat menyebabkan komplikasi walaupun pengobatan sudah selesai diberikan.

Penelitian menunjukkan hubungan yang signifikan antara distres afektif dengan kerusakan kognitif akibat kemoterapi. Distres juga dapat memprediksi penurunan kognitif secara signifikan pada pasien yang menjalani kemoterapi. Selain itu, hasil wawancara dengan penyintas kanker, bahwa ansietas dan depresi kualitas hidup berkaitan erat dengan kerusakan kognitif (Argyriou et al., 2011)

Gejala

Penurunan fungsi kognitif akibat kemoterapi dapat berlangsung saat pengobatan maupun dalam kurun waktu 2-10 tahun pascakemoterapi. Beberapa penurunan fungsi kognitif yang dapat terjadi akibat kemoterapi yaitu *working memory*, *episodic memory*, *remote memory*, daya ingat verbal, daya ingat visual, fungsi eksekutif, kecepatan memproses informasi, kemampuan visuospasial, perhatian, konsentrasi, waktu reaksi, dan kecepatan motorik (Aluise et al., 2016; Argyriou et al., 2011; Asher & Myers, 2015; Syarif et al., 2019; Von Ah et al., 2013). Adapun masalah yang paling sering dikeluhkan oleh pasien adalah ketidakmampuan untuk berkonsentrasi atau fokus pada tugas; lupa sesuatu yang penting misalnya tanggal, nama, tempat atau perjanjian; ketidakmampuan melaksanakan banyak pekerjaan dalam satu waktu; gangguan dalam menentukan kata yang tepat untuk menjelaskan sesuatu; pemikiran yang tidak terorganisir atau berfikir lambat; dan lupa tempat meletakkan sesuatu seperti kunci (Aluise et al., 2010; Argyriou et al., 2011; Biglia et al., 2012; Doherty & Krzys, 2015).

Chemobrain menimbulkan konsekuensi pada berbagai dimensi kehidupan. Sebanyak 75% merasa kinerja pada tempat kerja berkurang, 58% harus menggunakan strategi kompensasi, 50% merasa frustrasi, dan 33% mengalami efek yang buruk pada hubungannya dalam keluarga maupun komunitas (Argyriou et al., 2011; Asher & Myers, 2015; Player et al., 2014; Janelins, Kesler, Ahles, & Morrow, 2014; Lai et al., 2009; Vardy, Wefel, Ahles, Tannock, & Schagen, 2007). Adanya efek negatif akibat gangguan kognitif membuat penyintas kanker kesulitan dalam menjalani

kehidupan sehari-hari maupun mempertahankan level kemampuan fungsional sehingga sangat membutuhkan dukungan mental dari keluarga dan orang sekitar (Cheung et al., 2012; Player, Mackenzie, Willis, & Loh, 2014; Wefel, Witgert, & Meyers, 2008).

Penelitian yang mengeksplorasi konsekuensi *chemobrain* sebagai berikut: Gangguan konsentrasi, kebingungan dan penurunan kejernihan fikiran. Semua partisipan penelitian Von Ah et al. (2013) melaporkan masalah dengan daya ingat mereka dan masalah memori responden diidentifikasi sebagai perhatian utama dari mayoritas mereka. Masalah memori yang paling sering dilaporkan meliputi ketidakmampuan untuk mengingat nama, peristiwa atau kejadian penting dan jadwal janji bertemu. Beberapa penyintas kanker payudara melaporkan bahwa mereka melakukan sesuatu dengan proses yang mudah dan tidak mampu untuk mengingat apa yang mereka lakukan. Daya ingat jangka panjang biasanya berhubungan dengan ketidakmampuan untuk mengulangi kembali peristiwa atau kejadian. Hampir 75% partisipan melaporkan fikiran mereka tidak setajam sebelum dilakukan pengobatan. Gambaran lain adalah perasaan kacau atau *spacey* sejak mereka didiagnosis dan diobati karena kanker. Kebanyakan responden juga melaporkan mereka tidak memiliki kemampuan perhatian dan konsentrasi seperti yang dimiliki sebelumnya. Fokus lainnya yang dilaporkan termasuk dalam kategori masalah kognitif domain bahasa. Lebih dari 33% responden melaporkan sulit menemukan kata, contohnya yaitu pada saat sudah mampu mengucapkan setengah kalimat, kemudian tidak mampu untuk menyebutkan pilihan kata berikutnya (Von Ah et al., 2013).

Frustrasi atau putus asa. Berbagai variasi perubahan kognitif yang dialami penyintas dapat digambarkan sebagai sesuatu yang membuat frustrasi atau putus asa. Selain itu, salah satu yang menyebabkan frustrasi yaitu ketika tidak ada satu pun dari tim medik yang setuju dengan apa yang mereka alami (Boykoff et al., 2009). Penyintas merasakan frustrasi akibat berkurangnya kapasitas dalam melaksanakan fungsi secara efektif

dibandingkan dengan sebelum kemoterapi. Hal ini khususnya terkait dalam melakukan *multitasking* dan pengambilan keputusan sehari-hari. Akibat fungsi kognitif yang menurun, responden merasa kemampuan mereka untuk bertahan terhadap masalah juga menurun secara signifikan setelah kemoterapi (Munir, Burrows, Yarker, Kalawsky, & Bains, 2010).

Respon emosional seperti takut, cemas dan malu. Beberapa penyintas melaporkan mengalami ketakutan karena keterbatasan mereka menguasai materi atau mencerna informasi yang baru dan mengetahui bahwa mereka tidak bisa melakukan hal yang pernah mereka kerjakan. Selain itu, ditemukan keterbatasan kemandirian dalam kemampuan mengatur tanggungjawab tertentu. Perubahan ini membuat penyintas merasa takut, tergantung, dan emosional (Boykoff et al., 2009). Penyintas merasa takut dan cemas saat mereka sadar tidak dapat bekerja dengan baik jika dibandingkan dengan saat mereka belum menjalani kemoterapi. Beberapa penyintas merasa malu dengan perubahan kognitif yang terjadi saat interaksi sehari-hari dengan teman dan rekan sejawat. Beberapa penyintas juga merasa kurang percaya diri saat mereka kembali bekerja karena mereka tidak sesehat yang dulu (Cheung et al., 2012). Perubahan perilaku atau temperamen menyebabkan *distres* yang signifikan dan menghalangi peran serta dalam melakukan pekerjaan yang biasa dilakukan. Responden melaporkan merasa gelisah atau cemas yang terus menerus, resah, tidak mampu mengatasi situasi stres dan banyak hal yang tidak berjalan sesuai dengan yang diinginkan (Player, Mackenzie, Willis, & Loh, 2014).

Gangguan komunikasi. Masalah yang berhubungan dengan konsentrasi dan terbaginya perhatian memengaruhi kemampuan penyintas untuk berkomunikasi lebih dari satu orang pada satu waktu. Sebagian penyintas mengalami kesulitan jika berkomunikasi dengan dua atau tiga orang, karena merasa lawan bicaranya hanya melakukan gestur tangan bebek (Munir et al., 2010).

Kehilangan kemandirian dalam keluarga. *Chemobrain* memiliki dampak dalam

penurunan konsentrasi dan motivasi dalam menyelesaikan pekerjaan sehari-hari. Hal ini mengakibatkan beberapa penyintas merasa jauh dari keluarganya dan berpikir bagaimana caranya agar keluarganya dapat menerima kembali kehidupan mereka. Perjuangan untuk mempertahankan kehidupan keluarga yang normal dan mempertahankan rumah tangga menjadi perhatian utama tentang pekerjaan/keseimbangan hidup dan peran serta hubungan dalam keluarga. Perasaan jauh dan perubahan peran dalam keluarga menjadi masalah bagi responden dalam keluarganya. Mereka khawatir tentang dampak penurunan kognitif terhadap kehidupan keluarganya melalui perubahan dalam status pekerjaan dan perubahan peran di rumah (Player et al., 2014).

Masalah keuangan dan pekerjaan. *Chemobrain* dapat mempengaruhi penampilan kerja, karena kemampuan untuk fokus terbatas, pekerjaan menjadi lebih sulit dan kadang membutuhkan waktu lama dalam pelaksanaannya. Penyintas melaporkan penurunan efisiensi dan kecepatan dalam bekerja. Penyintas melaporkan bahwa dampak perubahan kognitif pada pekerjaan mereka yaitu kapabilitas dalam bekerja menjadi terbatas (Cheung et al., 2012). Meskipun kebanyakan penyintas tertarik untuk kembali bekerja dengan perasaan normal, mereka tetap memiliki perasaan negatif tentang kemampuan kognitifnya dan bagaimana hal tersebut akan mempengaruhi dalam melaksanakan pekerjaan sehari-hari (Munir et al., 2010).

Reaksi yang berbeda dari keluarga dan teman-teman. Reaksi dari keluarga dan teman-teman setelah munculnya gejala bervariasi dari apatis sampai dengan mendukung. Sebagian responden mengatakan bahwa *chemobrain* membingungkan keluarga dan teman mereka, khususnya anak-anak. Terkadang orang yang sudah dewasa juga tidak memahami adanya perubahan kognitif (Boykoff et al., 2009). Dampak negatif terhadap keluarga berasal dari harapan responden sendiri karena mereka tidak mampu menjalankan perannya sebagai seorang ibu dan istri dalam keluarga karena penurunan kognitif (Cheung et al., 2012).

Penurunan kualitas hidup. Penelitian Boykoff et al. (2009) pada 74 orang penyintas kanker payudara wanita Afrika Amerika dan kulit putih di California yang memiliki pengalaman efek samping pasca kemoterapi menunjukkan bahwa gangguan kognitif menjadi permasalahan bagi para penyintas. Penyintas melaporkan adanya penurunan kualitas hidup dan keberfungsian sehari-hari sebagai akibat dari *chemobrain*.

Pengukuran dan Hasil

Self Report. The functional assessment of cancer therapy cognitive function (FACT-COG) versi 3 merupakan instrumen yang terdiri dari 37 pertanyaan untuk mengukur *self report* pasien terkait gangguan fungsi kognitif akibat kemoterapi (Lai, Wagner, Jacobsen, & Cella, 2014). Subskala pada FACT-COG v3 yaitu persepsi pasien terhadap masalah kognitif, persepsi kemampuan kognitif, *noticeability* atau komentar orang lain, dan dampak perubahan kognitif terhadap kualitas hidup. Setiap item diukur dengan 5 skala likert dari 0 untuk tidak pernah sampai 4 untuk sering atau beberapa kali sehari. Skor total berkisar 0-148 dengan skor lebih tinggi menandakan persepsi fungsi kognitif yang lebih baik.

Penelitian Cheung, Lim, Shwe, Tan, & Chan (2013), bertujuan untuk meneliti ekuivalensi pengukuran dan properti psikometrik FACT-COG v3 menggunakan bahasa Inggris dan Cina pada pasien kanker payudara multietnis Asia di *National Cancer Center* Singapura. Skor total FACT-COG v3 menggunakan bahasa Inggris dan Cina menunjukkan korelasi yang kuat dengan skor *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire* 30 (EORTC-QLQ-C30) yaitu skala fungsi kognitif dengan korelasi (r) 0,725 dan 0,646. Kuesioner ini mampu membedakan kognitif pada pasien yang mendapatkan kemoterapi dengan yang tidak mendapatkan kemoterapi. Gangguan kognitif lebih parah dialami oleh pasien yang menjalani kemoterapi daripada yang tidak menjalani kemoterapi ($p = 0,10$ dan $0,008$). Konsistensi internal dalam domain kognitif tinggi dengan nilai alpha

Cronbach 0,707-0,929, sedangkan reliabilitas *test-retest* nya memuaskan untuk kedua versi (koefisien korelasi intra kelas 0,726 – 0,697).

The Hopkins Verbal Learning Test (HVLT). Tes ini digunakan sebagai pengukuran sederhana *verbal learning* dan memori (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). Versi revisi didesain untuk mengukur *learning efficiency*, *delayed verbal recall*, *delayed verbal recognition* dan persentase retensi (Rahardjo, Xiao, & Hogervorst, 2014). Tes ini meliputi enam (6) format pilihan, yang masing-masing terdiri dari daftar 12 benda dimana empat (4) kata diambil dari masing-masing tiga (3) kategori semantik. Penguji membaca daftar kata-kata dan memberikan instruksi pada pasien untuk mengulang kembali secara verbal daftar kata-kata tersebut (segera dan tertunda) dalam urutan, dan mengidentifikasi kata-kata dalam daftar yang disampaikan. Interval interstimulus adalah dua detik. Total maksimum untuk masing-masing percobaan (percobaan *learning* 1-3, percobaan *recall* tertunda 4) adalah 12.

Uji reliabilitas dan validitas HVLT dilakukan untuk menyaring demensia ringan pada lanjut usia dan membandingkan dengan *Mini mental state examination* (MMSE). Uji tersebut dilakukan pada 56 orang wanita dengan rerata usia 75 tahun. Hasil menunjukkan bahwa HVLT pada titik potong 18/19 memiliki sensitifitas 96%, spesifitas 80%, rasio likelihood positif 4,80 dan rasio likelihood negatif 0,05. Sementara MMSE pada titik potong 25/26 memiliki sensitifitas 88%, spesifitas 93%, rasio likelihood positif 12,57 dan rasio likelihood negatif 0,13. Kesimpulannya HVLT memiliki sensitifitas yang tinggi dan spesifitas yang baik untuk mendeteksi demensia ringan pada lansia (Frank & Byrne, 2000). Penelitian di Indonesia pada 82 orang demensia dan 114 kontrol yang sehat menunjukkan bahwa HVLT versi Indonesia memiliki sensitifitas 87% dan spesifitas 98% untuk mendeteksi demensia menggunakan titik potong 14,5. Skor $<14,5$ disebut sangat mungkin demensia, sementara skor $>14,5$ disebut normal (Hogervorst et al, 2011).

The Trail Making Test (TMT). Tes ini merupakan pengkajian neuropsikologi sebagai

indikator kecepatan proses kognitif, khususnya psikomotor dan fungsi eksekutif (Sánchez-Cubillo et al., 2009; Wefel et al., 2011). TMT merupakan test berbasis waktu dan tujuannya adalah menyelesaikan tes secara akurat cepat dan secepat mungkin (Heerema, 2017). TMT terdiri dari dua bagian yaitu TMT A dan TMT B. TMT A dan B mengukur domain yang sama, tetapi TMT B lebih membutuhkan dan mempersaratkan fleksibilitas kognitif yang lebih. TMT B mengevaluasi komponen-komponen fungsi eksekutif dan fleksibilitas mental (Santos, Pimenta, Kurita, Braga, & Sjøgren, 2014). Skor TMT adalah berapa lama waktu yang dibutuhkan untuk menyelesaikan tes tersebut. Menurut Reitan & Wolfson (1985) dalam Mitrushima et al. (2005), penentuan skor TMT B sebagai berikut; 0-72 dikategorikan normal, skor ≥ 73 -105 merupakan gangguan ringan dan gangguan serius.

Hasil uji validitas menghasilkan bahwa TMT A merupakan pengukuran yang bagus untuk memori. Sementara itu, TMT B secara umum sensitif untuk fungsi eksekutif sejak tes mempersaratkan kemampuan multipel untuk menyelesaikannya. TMT bagian B disarankan sebagai instrumen yang dapat digunakan untuk mengevaluasi jika seseorang yang demensia dapat mengendara dengan aman sejak tes tersebut mempersaratkan kemampuan visual, fungsi motor dan proses kognitif (Heerema, 2017). Hasil TMT secara signifikan dipengaruhi oleh usia dan pendidikan.

The Controlled Oral Word Association Test (COWAT). Tes ini merupakan pengukuran *speeded lexical fluency*, yang membutuhkan aspek-aspek fungsi eksekutif, merupakan pengukuran psikometrik yang adekuat dan memiliki satu format (Wefel et al., 2011). COWAT menginstruksikan pasien untuk menyebutkan berbagai kata sebanyak mungkin dimulai dari huruf yang spesifik (Benton, 1997 dalam Freeman & Broshek, 2008). Pasien diberikan instruksi untuk menyebutkan berbagai kata sebanyak yang Anda mampu dimulai dari huruf M tanpa menyertakan nama orang. Pasien diberikan waktu satu menit dan setelah itu dengan segera, pasien diberikan huruf A dengan instruksi yang sama. Segera

setelah itu selesai, berikutnya akan diberikan huruf S dengan instruksi yang sama. Test ini diberikan sekitar 5-10 menit. Skor pasien adalah dari jumlah kata yang disebutkan selama tiga percobaan yaitu M, A dan S. Skor disesuaikan 53 atau lebih akan berada pada persentil 95 dan mengindikasikan penampilan yang superior. Di sisi lain, pasien yang memiliki skor disesuaikan 23 atau 24 dipertimbangkan memiliki gangguan *borderline*. Pasien yang memiliki skor 16 atau kurang dipertimbangkan memiliki penampilan yang berat (Lezak, 1983).

Penatalaksanaan non-farmakologis

Rehabilitasi kognitif meliputi beberapa intervensi dengan fokus yang berbeda atau kombinasi yang berbeda, meliputi latihan untuk meningkatkan perhatian, konsentrasi, dan keterampilan memori. Latihan-latihan ini dapat berbasis komputer, dan pengulangan dan praktik merupakan hal yang penting untuk kesuksesan intervensinya. Terminologi tambahan yang digunakan adalah psikoedukasi, yang meliputi pemberian informasi didaktik tentang tantangan kanker dan perubahan kognitif akibat kanker yang ditambahkan ke konten strategi adaptif dan latihan-latihan untuk meningkatkan berbagai domain kognitif. *The oncology nursing society's putting evidence into practice (PEP)*, panel untuk gangguan kognitif, akhir-akhir ini mempublikasikan sebuah pernyataan bahwa riset training kognitif telah mencapai tingkatan evidence untuk diaplikasikan dan intervensi ini cenderung efektif.

Rehabilitasi kognitif merujuk kepada intervensi berbasis perilaku, individu menerima latihan non invasif yang didesain untuk meningkatkan penampilan mereka dalam area domain kognitif dan fungsional. Model tradisional CBT disimpulkan beberapa pendekatan berikut: (1). Melatih kembali untuk mendapatkan kembali kemampuan kognitif yang hilang, (2). Mengajarkan teknik kompensasi yang mengupayakan penggunaan kemampuan yang masih tersisa untuk mengembangkan cara-cara alternatif menampilkan tugas kognitif, (3). Metode

holistik yang mengambil pendekatan yang lebih luas dan menunjukkan bahwa isu-isu sosial, emosional dan fungsional berhubungan dengan gangguan kognitif (Anderson et al., 2010).

Ferguson et al. (2007) dan Ferguson et al. (2012) mengembangkan program latihan kognitif yaitu *Memory and Attention Adaptation Training* (MAAT) yang berfokus untuk menolong partisipan dalam mengembangkan strategi kompensasi untuk aktivitas sehari-hari. MAAT mengkover empat kunci komponen kognitif dan perilaku pada partisipan yaitu diajarkan tentang efek kemoterapi pada kognitif; belajar bagaimana memonitor diri sendiri dan mengidentifikasi situasi-situasi berisiko dimana kegagalan kognitif sering terjadi; belajar regulasi diri sendiri melalui latihan relaksasi; dan belajar dan berlatih strategi kompensasi kognitif. Penelitian Ferguson et al pada tahun 2012 terhadap 29 wanita yang mendapatkan kemoterapi untuk kanker payudara delapan tahun terakhir ditemukan peningkatan pada kualitas hidup, *self-report* kualitas hidup, dan penampilan kognitif pada test neuropsikologikal standar sampai dengan enam bulan setelah mengikuti program MAAT. Hasil yang sama ditemukan pada *waitlist control trial*, pada *follow-up* dua bulan, pasien yang berpartisipasi pada MAAT memiliki pengembangan yang signifikan pada subskala kesejahteraan spiritual pada pengukuran kualitas hidup dan memori verbal dibandingkan dengan kontrol.

Saat ini, *exercise* merupakan area riset yang diminati untuk populasi *chemobrain*. Rasional utama berhasilnya *exercise* yaitu penurunan pada marker-marker inflamasi yang muncul bersamaan dengan kanker dan pengobatan kanker serta peningkatan level *brain-derived neurotrophic factor* dan volume hippocampal (Erickson et al., 2011). *Mindfulness-based exercises* (yoga, tai chi, dan qigong) dilaporkan memiliki lebih banyak keuntungan dibandingkan aerobik atau latihan ketahanan/ kekuatan (Derry et al., 2015; Oh, Butow, Mullan et al., 2012). Demikian juga intervensi berbasis *mindfulness* (meditasi, *natural restorative environments*, dan imajinasi terbimbing) telah menunjukkan efikasi dalam

menurunkan keluhan terkait kognitif (Freeman et al., 2015). Kegiatan *exercise* tersebut tetap memerlukan penelitian lebih lanjut terkait regimen latihan yang paling efektif, waktu, durasi, frekuensi dan intensitas atau dosisnya (Asher & Myers, 2015).

Teori Keperawatan Terkait Chemobrain

Theory of unpleasant symptom (TOUS) merupakan teori keperawatan kelompok *middle range* yang dikembangkan dan diperuntukkan untuk aplikasi keperawatan dan penelitian klinik. Konsep aslinya dipublikasikan pada 1995 dan direvisi pada 1997. Teori menunjukkan adanya gejala multipel yang berinteraksi dan/atau multiplikatif. Hal tersebut berimplikasi bahwa manajemen dari satu gejala akan memiliki kontribusi pada manajemen gejala yang lain (Peterson & Bredow, 2013).

TOUS diarahkan pada pengalaman gejala dan memberikan fokus pada gejala-gejala multipel yang terjadi bersamaan atau gejala tunggal (Peterson & Bredow, 2013; Smith & Liehr, 2014). Teori ini digunakan sebagai kerangka teori untuk memandu berbagai penelitian tentang pengalaman gejala yang berhubungan dengan berbagai penyakit, termasuk kanker, penyakit paru obstruksi kronis, gagal jantung, lambung dan bedah transplantasi. Gejala-gejala dipandang multiplikatif, lebih dari sebuah hubungan lanjutan dengan yang lainnya. Gejala memiliki faktor anteseden yaitu fisiologis, psikologis dan lingkungan. Anteseden tersebut saling berinteraksi dan timbal balik (Myers, 2009).

Gejala memiliki dimensi yang dapat diukur, yaitu intensitas (keparahan), waktu (frekuensi, durasi, pola pengulangan jika gejala rekuren, dan hubungan onset pada kejadian presipitasi), *distres* (reaksi seseorang terhadap sensasi), dan kualitas (deskriptor yang digunakan untuk menggambarkan karakter pola gejala dirasakan dan atau lokasinya). Dimensi kualitas mungkin saja sulit untuk diukur, tergantung dengan kebudayaan dan bahasa yang digunakan dan banyaknya gejala yang dialami pada saat yang sama (Peterson & Bredow, 2013).

Faktor anteseden terdiri dari fisiologis, psikologis dan situasional. Anteseden fisiologis diantaranya usia, penyakit presipitasi atau disfungsi dengan keparahan dan stadium, atau tahap perkembangan normal. Anteseden fisiologis dapat juga berupa kejadian misalnya kehamilan, komorbiditas individu, nilai darah abnormal, atau penemuan fisiologis lainnya yang dapat merupakan bagian dari penyakit atau pengobatannya. Faktor psikologis yang mempengaruhi pengalaman gejala diantaranya suasana hati individu atau status emosional, reaksi pada penyakit, persepsi ketidakpastian, persepsi efikasi diri, dan makna terhadap gejala. Faktor situasional yaitu aspek-aspek lingkungan fisik dan sosial yang mempengaruhi pengalaman gejala dan laporan mereka tentang pengalaman tersebut, meliputi dukungan sosial, status perkawinan, latar belakang budaya, pekerjaan, kebutuhan keluarga dan pekerjaan, dan sumber yang dapat diakses (Peterson & Bredow, 2013).

Gejala diprediksi mempengaruhi penampilan, dapat berupa fungsional dan/atau kognitif. Penampilan fungsional yaitu kemampuan individu untuk menampilkan aktivitas fisik dan yang dilakukan seseorang untuk menampilkan peran sosial dan personal. Penampilan kognitif adalah kemampuan seseorang untuk konsentrasi, belajar, menyelesaikan masalah, memberikan alasan, dan/atau berfikir. Terdapat dukungan empiris dalam hubungan antara pola kognitif dan tingkatan pengalaman gejala (Myers, 2009; Peterson & Bredow, 2013). Lenz et al. (1997) mengungkapkan intervensi yang serupa dapat efektif untuk lebih dari satu gejala secara bersamaan karena banyak faktor serupa yang terlibat dalam gejala multipel. TOUS dapat digunakan untuk mengidentifikasi intervensi preventif atau mengembangkan pengobatan inovatif untuk gejala yang serupa (Myers, 2009).

Revisi TOUS dipublikasikan tahun 1997. Model revisi menekankan tiga komponen utama, yaitu; gejala, faktor yang mempengaruhi, dan dampak gejala atau penampilan. Model asli menggambarkan pengaruh satu arah faktor yang mempengaruhi

terhadap penampilan. Model revisi lebih detail menggambarkan dua arah dari tiga komponen, yaitu pengaruh interaksi dan umpan balik. Model revisi juga memungkinkan gejala yang banyak dirasakan dalam waktu yang sama, satu atau lebih gejala memiliki efek perburukan pada penampilan, dan pengaruh timbal balik terhadap faktor fisik, psikologis, dan situasional. Dimensi gejala terdiri atas; intensitas/ kekuatan/ keparahan penyakit, waktu/ durasi dan frekuensi kejadian, distres/ tingkat distres, derajat ketidaknyamanan, dan kualitas/ deskripsi pasien tentang gejala (Myers, 2009).

KESIMPULAN

Chemobrain adalah masalah penurunan kognitif pascakemoterapi yang umum dialami oleh penyintas kanker payudara dengan insiden yang bervariasi. Beberapa mekanisme telah diyakini memiliki kontribusi seperti efek neurotoksik langsung dari agen kemoterapi, kerentanan genetik, efek stres oksidatif, ketidakseimbangan sitokin, gangguan hormonal, dan stres psikologis. Masalah yang paling sering adalah ketidakmampuan untuk berkonsentrasi atau fokus, mudah lupa, ketidakmampuan *multitasking*, gangguan dalam menentukan kata, dan pemikiran yang tidak terorganisir. Penatalaksanaan non-farmakologis diantaranya rehabilitasi kognitif dan *exercise*. *The theory of unpleasant symptom* dapat memfasilitasi perawat memahami masalah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahles, T. A., Root, J. C., & Ryan, E. L. (2012). Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: An update on the state of the science. *Journal of Clinical Oncology*, 30(30), 3675–3686.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.0116>
- Ahles, T. A., & Saykin, A. J. (2007). Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature Reviews Cancer*, 7(3), 192–201. <https://doi.org/10.1038/nrc2073>
- Ahles, T.A., Schagen, S, & Vardy, J. (2010). Neurocognitive effects of anti-cancer treatments. In: Grassi L, Riba M, editors. *Clinical Psycho-Oncology: An International Perspective*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- Aluise, C.D., Sultana, R., Tangpong, J., Vore, M., St. Clair, D., Moscow, J.A., & Butterfield, A.

- (2010). *Chemo brain (chemo fog) as a potential side effect of doxorubicin administration: role of cytokine-induced, oxidative/nitrosative stress in cognitive dysfunction*. In Raffa, R.B., & Tallarida, R.J. (2010). Chemo fog. New York: Springer Science+Business Media.
- Andrzejak, P., Wilkość, M., Żurawski, B., & Izdebski, P. (2018). Verbal memory in breast cancer patients treated with chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *European Journal of Cancer Care*, 27(1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/ecc.12749>
- Argyriou, A. A., Assimakopoulos, K., Iconomou, G., Giannakopoulou, F., & Kalofonos, H. P. (2011). Either called “chemobrain” or “chemofog,” the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. *Journal of Pain and Symptom Management*, 41(1), 126–139. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.04.021>
- Asher, A., & Myers, J. S. (2015). The effect of cancer treatment on cognitive function. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*, 13, 1.
- Biglia, N., Bounous, V. E., Malabaila, A., Palmisano, D., Torta, D. M. E., D’Alonzo, M., ... Torta, R. (2012). Objective and self-reported cognitive dysfunction in breast cancer women treated with chemotherapy: a prospective study: Chemotherapy-induced cognitive dysfunction. *European Journal of Cancer Care*, 21(4), 485–492. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2011.01320.x>
- Boykoff, N., Moieni, M., & Subramanian, S. K. (2009). Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors’ reports of impact on work, social networks, and health care response. *Journal of Cancer Survivorship*, 3(4), 223–232. <https://doi.org/10.1007/s11764-009-0098-x>
- Butterfield, D. A. (2014). The 2013 SFRBM discovery award: Selected discoveries from the butterfield laboratory of oxidative stress and its sequela in brain in cognitive disorders exemplified by Alzheimer disease and chemotherapy induced cognitive impairment. *Free Radical Biology and Medicine*, 74, 157–174. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.06.006>
- Cheung, Y. T., Lim, S. R., Ho, H. K., & Chan, A. (2013). Cytokines as mediators of Chemotherapy-associated cognitive changes: current evidence, limitations and directions for future research. *PLoS ONE*, 8(12), e81234. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081234>
- Cheung, Y. T., Lim, S. R., Shwe, M., Tan, Y. P., & Chan, A. (2013). Psychometric properties and measurement equivalence of the English and Chinese versions of the functional assessment of cancer therapy-cognitive in Asian patients with Breast cancer. *Value in Health*, 16(6), 1001–1013. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.06.017>
- Cheung, Y. T., Shwe, M., Tan, Y. P., Fan, G., Ng, R., & Chan, A. (2012). Cognitive changes in multiethnic Asian breast cancer patients: a focus group study. *Annals of Oncology*, 23(10), 2547–2552. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds029>
- Derry et al. (2015). Yoga and self-reported cognitive problems in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Psycho-Oncology*, 24(8), 958–966. <https://doi.org/10.1002/pon.3707>
- Doherty, D., & Krzys, K. (2015). The chemotherapy induced cognitive impairment. Oncology Section of the American Physical Therapy Association.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., ... Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3017–3022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
- Ferguson, R. J., Ahles, T. A., Saykin, A. J., McDonald, B. C., Furstenberg, C. T., Cole, B. F., & Mott, L. A. (2007). Cognitive-behavioral management of chemotherapy-related cognitive change. *Psycho-Oncology*, 16(8), 772–777. <https://doi.org/10.1002/pon.1133>
- Ferguson, R. J., McDonald, B. C., Rocque, M. A., Furstenberg, C. T., Horrigan, S., Ahles, T. A., & Saykin, A. J. (2012). Development of CBT for chemotherapy-related cognitive change: results of a waitlist control trial. *Psycho-Oncology*, 21(2), 176–186. <https://doi.org/10.1002/pon.1878>
- Frank, R. M., & Byrne, G. J. (2000). The Hopkins Verbal Learning Test had high sensitivity and good specificity for detecting mild dementia in older people. *Evidence-Based Nursing*, 4(1), 24.
- Freeman, J. R., & Broshek, D. K. (2008). Assessing Cognitive Dysfunction in Breast Cancer: What Are the Tools? *Clinical Breast Cancer*,

- 3(December), S91–S99.
<https://doi.org/10.3816/cbc.2002.s.019>.
- Gaman, A. M., Uzoni, A., Popa-Wagner, A., Andrei, A., & Petcu, E.-B. (2016). The role of oxidative stress in etiopathogenesis of Chemotherapy induced cognitive impairment (CICI)-“Chemobrain.” *Aging and Disease*, 7(3), 307.
- Ganz, P. A., Bower, J. E., Kwan, L., Castellon, S. A., Silverman, D. H. S., Geist, C., ... Cole, S. W. (2013). Does tumor necrosis factor- α play a role in post-chemotherapy cerebral dysfunction? *Brain, Behavior, and Immunity*, 30, S99–S108.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.07.015>.
- Harris, S. E., & Deary, I. J. (2011). The genetics of cognitive ability and cognitive ageing in healthy older people. *Trends in Cognitive Sciences*.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.07.004>
- Heerema, E. (2017). Understanding The Trail Making Test for Demensia. Diakses dari <https://www.verywell.com/dementia-screening-tool-the-trail-making-test-98624> tanggal 01 Maret 2017.
- Hogervorst, E. (2011). Validation of two short dementia screening tests in Indonesia. In: Jacobsen, S.R. (ed.) *Vascular Dementia: Risk Factors, Diagnosis and Treatment*, New York: Nova Science, pp. 235-256
- Irwin, M. R., & Cole, S. W. (2011). Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nat. Rev. Immunol*, 11, 625–632.
- Janelsins, M. C., Kesler, S. R., Ahles, T. A., & Morrow, G. R. (2014). Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *International Review of Psychiatry*, 26(1), 102–113.
<https://doi.org/10.3109/09540261.2013.864260>
- Janelsins, M. C., Kohli, S., Mohile, S. G., Usuki, K., Ahles, T. A., & Morrow, G. R. (2011). An update on Cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. *Seminars in Oncology*, 38(3), 431–438.
<https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2011.03.014>
- Jim, H. S. L., Phillips, K. M., Chait, S., Faul, L. A., Popa, M. A., Lee, Y.-H., ... Small, B. J. (2012). Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 30(29), 3578–3587.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.564>.
- Lai, J.-S., Butt, Z., Wagner, L., Sweet, J. J., Beaumont, J. L., Vardy, J., ... Cella, D. (2009). Evaluating the dimensionality of perceived cognitive function. *Journal of Pain and Symptom Management*, 37(6), 982–995.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.07.012>.
- Lai, J.-S., Wagner, L. I., Jacobsen, P. B., & Cella, D. (2014). Self-reported cognitive concerns and abilities: two sides of one coin?: Cognitive concerns versus cognitive abilities. *Psycho-Oncology*, 23(10), 1133–1141.
<https://doi.org/10.1002/pon.3522>.
- Lee, D.-C., Im, J.-A., Kim, J.-H., Lee, H.-R., & Shim, J.-Y. (2005). Effect of long-term hormone therapy on telomere length in postmenopausal women. *Yonsei Medical Journal*, 46(4), 471–479.
- Lenz, E. R. (2018). Application of the theory of unpleasant symptoms in practice: A challenge for nursing. *Investigación En Enfermería: Imagen Y Desarrollo*, 20(1).
<https://doi.org/10.11144/javeriana.ie20-1.atu>.
- Lenz, E.R., & Pugh, L.C. (2014). The theory of unpleasant symptoms dalam Smith, M.J., & Liehr, P.R. (2014). *Middle range theory for nursing*. 3rd ed. New York: Springer Publishing Company.
- Lezak, M.D. (1983) *Neuropsychological Assessment*. 2nd Edition, Oxford University Press, New York.
- Mihuta, M. E., Green, H. J., Man, D. W. K., & Shum, D. H. K. (2016). Correspondence between Subjective and Objective Cognitive Functioning Following Chemotherapy for Breast Cancer. *Brain Impairment*, 17(3), 222–232. <https://doi.org/10.1017/BrImp.2016.16>.
- Munir, F., Burrows, J., Yarker, J., Kalawsky, K., & Bains, M. (2010). Women’s perceptions of chemotherapy-induced cognitive side affects on work ability: a focus group study. *Journal of Clinical Nursing*, 19(9–10), 1362–1370.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2009.03006.x>.
- Myers, J. S. (2009). A comparison of the theory of unpleasant symptoms and the conceptual model of chemotherapy-related changes in cognitive function. In *Oncology nursing forum*, 36.
- Oh, P.-J. (2016). Predictors of cognitive decline in people with cancer undergoing chemotherapy. *European Journal of Oncology Nursing*, 27, 53–59.
<https://doi.org/10.1016/j.ejon.2016.12.007>
- Oh, B., Butow, P. N., Mullan, B. A., Clarke, S. J., Beale, P. J., Pavlakis, N., ... Vardy, J. (2012).

- Effect of medical Qigong on cognitive function, quality of life, and a biomarker of inflammation in cancer patients: a randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*, 20(6), 1235–1242. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1209-6>.
- Peterson, S. J. & Bredow, T. S. (2013). *Middle range theories; application to nursing research*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia.
- Player, L., Mackenzie, L., Willis, K., & Loh, S. Y. (2014). Women's experiences of cognitive changes or "chemobrain" following treatment for breast cancer: A role for occupational therapy? *Australian Occupational Therapy Journal*, 61(4), 230–240. <https://doi.org/10.1111/1440-1630.12113>.
- SáNchez-Cubillo, I., Periañez, J. A., Adrover-Roig, D., Rodríguez-SáNchez, J. M., Ríos-Lago, M., Tirapu, J., & Barceló, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(3), 438. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090626>.
- Santos, J. dos, Pimenta, C. A. de M., Kurita, G. P., Braga, P. E., & Sjøgren, P. (2014). Validation of the Trail Making Test B for the cognitive assessment of patients with cancer in palliative care. *Open Journal of Statistics*, 4(6), 435–445. <https://doi.org/10.4236/ojs.2014.46042>.
- Seigers, R., & Fardell, J. E. (2011). Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment: A review of rodent research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 729–741. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.09.006>.
- Selamat, M. H., Loh, S. Y., Mackenzie, L., & Vardy, J. (2014). Chemobrain Experienced by Breast Cancer Survivors: A Meta-Ethnography Study Investigating Research and Care Implications. *PLoS ONE*, 9(9), e108002. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108002>.
- Smith, M.J., & Liehr, P.R. (2014). *Middle range theory for nursing*. 3rd edition. New York: Springer Publishing Company.
- Strauss, E., Sherman, E. M., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. American Chemical Society.
- Syarif, H., Waluyo, A., Afiyanti, Y., & Mansyur, M. (2019). Verbal learning and memory function and the influencing factors on breast cancer survivors: a cross-sectional study. *Asian / Pacific Island Nursing Journal*, 4(2).
- Syarif, H., Waluyo, A., Afiyanti, Y., & Mansyur, M. (2019). Executive function in breast cancer survivors and the influencing factors. *Enfermeria clinica*. 29 (S2), 280-285.
- Vardy, J., Wefel, J. S., Ahles, T., Tannock, I. F., & Schagen, S. B. (2007). Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Annals of Oncology*, 19(4), 623–629. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm500>.
- Von Ah, D., Habermann, B., Carpenter, J. S., & Schneider, B. L. (2013). Impact of perceived cognitive impairment in breast cancer survivors. *European Journal of Oncology Nursing*, 17(2), 236–241. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2012.06.002>.
- Wefel, J. S., Vardy, J., Ahles, T., & Schagen, S. B. (2011). International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, 12(7), 703–708.
- Wefel, J. S., Witgert, M. E., & Meyers, C. A. (2008). Neuropsychological Sequelae of Non-Central Nervous System Cancer and Cancer Therapy. *Neuropsychology Review*, 18(2), 121–131. <https://doi.org/10.1007/s11065-008-9058-x>.